

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-171335

(P2003-171335A)

(43) 公開日 平成15年6月20日 (2003. 6. 20)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームト [*] (参考)
C 0 7 C	45/65	C 0 7 C	45/65
	45/69		4 H 0 0 6
	49/385		4 H 0 3 9
	49/587		E 4 1 0 5 9
# C 0 7 B	53/00	C 0 7 B	53/00
			B
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 5 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-369422(P2001-369422)

(22) 出願日 平成13年12月4日 (2001. 12. 4)

(71) 出願人 000231109

株式会社ジャパンエナジー

東京都港区虎ノ門二丁目10番1号

(72) 発明者 田辺 陽

兵庫県宝塚市栄町3-4-10-1104

(72) 発明者 牧田 淳

埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 株式

会社ジャパンエナジー内

(74) 代理人 100096367

弁理士 藤吉 一夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 大環状ケトン化合物の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 効率よく(E)-2-シクロアルケノンを、またこの(E)-2-シクロアルケノンから効率的に3-メチルシクロアルカノンを製造する方法を提供すること

【解決手段】 炭素数12~18の2-ヒドロキシシクロアルカノンスルホナートをアンモニウムスルホナートおよび塩基触媒の存在下に処理して(E)-2-シクロアルケンとする方法、及び前記方法で得られた(E)-2-シクロアルケンをメチル化して3-メチルシクロアルカノンとする大環状ケトンの製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 炭素数12〜18の2-ヒドロキシシクロアルカノンスルホナートをアンモニウムスルホナートおよび塩基触媒の存在下に処理して、(E)-2-シクロアルケノンとすることを特徴とする大環状ケトン化合物の製造方法。

【請求項2】 請求項1に記載のアンモニウムスルホナートがアンモニウムp-トルエンスルホナートであることを特徴とする大環状ケトン化合物の製造方法。

【請求項3】 請求項1に記載のアンモニウムスルホナートがアンモニウムメタンスルホナートであることを特徴とする大環状ケトン化合物の製造方法。

【請求項4】 請求項1に記載の塩基触媒が含窒素有機塩基であることを特徴とする大環状ケトン化合物の製造方法。

【請求項5】 炭素数12〜18の2-ヒドロキシシクロアルカノンスルホナートをアンモニウムスルホナートおよび塩基触媒の存在下に処理して得られた(E)-2-シクロアルケノンをアルキル化して、3-アルキルシクロアルカノンとすることを特徴とする大環状ケトン化合物の製造方法。

【請求項6】 請求項5に記載のアルキル化が不斉アルキル化で、3-アルキルシクロアルカノンが光学活性体であることを特徴とする大環状ケトン化合物の製造方法。

【請求項7】 2-ヒドロキシシクロペンタデカノンスルホナートをアンモニウムスルホナートおよび塩基触媒の存在下に処理して得られた(E)-2-シクロペンタデノンをメチル化して、3-メチルシクロペンタデカノンとすることを特徴とする大環状ケトン化合物の製造方法。

【請求項8】 請求項7に記載のメチル化が不斉メチル化で、3-メチルシクロペンタデカノンが光学活性体であることを特徴とする大環状ケトン化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

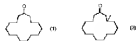
【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、香料等の原体やその中間体として利用される環員数12〜18の大環状ケトン化合物を高効率で製造する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 大環状ケトン、なかでも、次の化学式(1)で示されるシクロペンタデカノンや化学式(2)で示される3-メチルシクロペンタデカノン、いわゆるムスコンは麝香の香気成分として知られ、非常に高価で取引されている。

【化1】



【0003】 このうちのムスコンは不斉炭素を有するたため、(R)体と(S)体の光学異性体が存在する。天然物は(R)体であり、(S)体比べて香気が3倍以上強く、香質

も優れているとされている (Foods & Food Ingredients Journal of Japan, 160, 87(1994))。

【0004】 ムスコンの工業的な製造方法の一つとして、2-シクロペンタデノンを銅試薬の存在下にメチルグリニャール試薬によってメチル化 (マイケル付加) する合成法が知られている (Journal of the Korean Chemical Society, 40, (4), 243 (1996) など) が、本法により得られるのはラセミ体である。そのため、価値の高い光学活性な(R)体を、不斉マイケル付加により合成する方法が提案されている (特開平3-236357号公報)。

【0005】 不斉マイケル付加による光学活性な(R)-ムスコン合成においては、反応原料の2-シクロペンタデノンが、高純度の(E)-2-シクロペンタデノンであることが要求される。高純度の(E)-2-シクロペンタデノンを得る方法としては、シクロペンタデカノンをハロゲン化し、これを金属ナトリウムの存在下にチオールまたはセレノールと反応させるか、あるいはナトリウムメルカプチドと反応させ、次いで酸化した後、加熱して脱ヒドロルフェニル化または脱ヒドロセレネニル化することと特徴とする方法が提案されている (特開平3-184935号公報)。しかし、この高純度の(E)-2-シクロペンタデノン合成方法は多段階の反応工程が必要であり、経済性に問題があった。

【0006】 一方、類縁体である2-シクロドデセノンの合成法として、2-ヒドロキシシクロドデカノンのカルボニル基をエチレンアセタールで保護した後、ヒドロキシ基をトシル基に変換し、N-メチル-2-ヒロリジン溶媒中、強塩基であるカリウムt-ブトキシドを用いることで脱トシル化を行い、対応するオレフィンを生成させ、引き続きカルボニル基を脱保護することで2-シクロドデセノンを得る方法が知られている (特公平7-108876号公報)。2-ヒドロキシシクロアルカノンはアルカン二酸ジエステルをアシロイン縮合させて得ることができ、この化合物は、例えば、亜鉛と所定濃度の硫酸などの鉱酸の存在下に有機溶媒中で還元を行うことでシクロアルカンにできることが知られている (特許第3087921号公報など)。すなわち、2-ヒドロキシシクロアルカノンはシクロアルカノンの前駆体であるため、これを利用してできれば経済性が高くなることが期待できる。しかし、特公平7-108876号公報に記載された方法で得られる2-シクロドデセノンの幾何異性体比は開示されておらず、また2-ヒドロキシシクロドデカノンから2-シクロドデセノンを得るまでに保護、脱保護を含んだ工程が必要であり、実施例から計算した収率は27%と低い。このため、仮に高純度の(E)-2-シクロドデセノンが得られていたとしても、この方法では経済的ではない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は上記課題を解決するもので、本発明の目的は、高純度の(E)-2-シクロアルケノンを効率的に製造する方法、及びこの(E)-2-

クロアルケノン原料としてアルキル基を導入することにより、アルキルシクロアルカンを効率的に製造する方法等、効率的な大環状ケトンの製造方法を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、シクロアルカノンの前駆体である2-ヒドロキシシクロアルカノンを原料とした(E)-2-シクロアルケノンの反応工程の短縮化について、鋭意、研究を進めた結果、水酸基をスルホナート脱離基へ変換し、当該脱離基をアンモニウムスルホナート、及び塩基触媒の存在下に脱離させると、驚くべきことに、保護基を導入する必要がなく、しかも高収率で脱離反応が進行して(E)-2-シクロアルケノンが得られること、及び得られた(E)-2-シクロアルケノンは既存の不斉マイケル付加反応により容易に光学活性3-アルキルシクロアルカノンに導くことができることを見出し、本発明に想到した。

【0009】すなわち、本発明は炭素数12~18の2-ヒドロキシシクロアルカノンスルホナートをアンモニウムスルホナート、好ましくは、アンモニウムp-トルエンスルホナート又はアンモニウムメタンスルホナート、及び塩基触媒、好ましくは、含窒素有機塩基の存在下に処理して、(E)-2-シクロアルケノンとすることからなる大環状ケトン化合物の製造方法に関する。

【0010】また、他の本発明は、上記方法で得られた(E)-2-シクロアルケノンをアルキル化して3-アルキルシクロアルカノンとする、好ましくは、不斉アルキル化して光学活性3-アルキルシクロアルカノンとすることからなる大環状ケトン化合物の製造方法に関する。

【0011】さらに、本発明は、2-ヒドロキシシクロペンタデカノンスルホナートをアンモニウムスルホナートおよび塩基触媒の存在下に処理して得られた(E)-2-シクロペンタセノンをメチル化して3-メチルシクロペンタデカノン、好ましくは、不斉メチル化して、光学活性3-メチルシクロペンタデカノン体とすることからなる大環状ケトン化合物の製造方法に関する。

【0012】

【発明の実施の態様】本発明の原料である炭素数12~18の2-ヒドロキシシクロアルカノンスルホナートは、対応する炭素数の2-ヒドロキシシクロアルカノンの水酸基をスルホナート脱離基へ変換することにより得ることができる。このスルホナート脱離基としてはトシルオキシ基、メシルオキシ基などのスルホン酸エステル基が好適である。

【0013】水酸基をスルホナート脱離基に変換する方法としては、2-ヒドロキシシクロアルカンを、トルエン、キシレン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ピリジンなどの有機溶媒中でp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などのスルホン酸の酸塩化物と塩基触媒の存在下、-20℃~50℃、好ましくは、-10℃~2

0℃の温度で反応させることにより行うことができる。スルホン酸の酸塩化物の使用量は、2-ヒドロキシシクロアルカノン1モルに対し、1~5モル、好ましくは1~4モルとすると良い。この場合の塩基触媒としては、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、又は炭酸カリウム等の無機塩基が好ましく、その使用量は2-ヒドロキシシクロアルカノン1モルに対し、1~5モル、好ましくは1~4モルとすると良い。

【0014】なお、炭素数12~18の2-ヒドロキシシクロアルカノンは、対応する炭素数の直鎖アルカンジカルボン酸ジエステルを有機溶媒中で金属ナトリウムの存在下にアシロイン縮合させることにより、容易に合成できる。

【0015】本発明では、上記2-ヒドロキシシクロアルカノンスルホナートのスルホナート脱離基を脱離させるが、この脱離は、アンモニウムスルホナート及び塩基触媒の存在下に行われる。

【0016】上記アンモニウムスルホナートとは、スルホン酸と含窒素有機塩基とからなる塩で、特に、p-トルエンスルホン酸のアミン塩、p-トルエンスルホン酸のピリジン塩、メタンスルホン酸のアミン塩、メタンスルホン酸のピリジン塩等を好適に用いられる。アンモニウムスルホナートの使用量は、2-ヒドロキシシクロアルカノンスルホナート1モルに対して0.05~0.5モルの範囲から適宜選定することが好ましい。

【0017】また、塩基触媒としては、トリアルキルアミン、ピリジン等の含窒素有機塩基の使用が好ましく、特に、上記のアンモニウムスルホナートの共役塩基であるアミン化合物が好ましい。さらに、本反応は加熱下に行うことが好ましく、加圧可能な装置を使用する場合以外、トリブチルアミン等の高沸点有機塩基の使用が特に好ましい。この塩基触媒の使用量は、脱離原料1モルに対して1モル以上あれば良く、必要に応じて溶媒量使用しても良い。

【0018】この脱離反応において溶媒を用いて行う場合、当該溶媒は本反応に不活性なものであれば特に支障なく使用できるが、本反応は加熱下に行うため、加圧可能な装置を使用する場合以外、キシレン等の高沸点芳香族炭化水素溶媒の使用が特に好ましい。

【0019】反応温度は100~200℃、好ましくは120~180℃とすると良く、低沸点の溶媒を用いる場合には、オートクレープ中で加圧反応として実施してもよい。

【0020】反応時間は選定した反応液の濃度、反応温度などを勘案して決定されるが、0.1~20時間、好ましくは0.5~5時間である。

【0021】上述の脱離反応で得られた(E)-2-シクロペンタセノンを、例えば、3-アミノ-2-ヒドロキシボルタン誘導体リガンド、および、有機金属試薬の存在下に不斉マイケル反応によって、光学活性3-メチルシクロ

ンタデカノンとすることができ(特開平03-236357号公報参照)。また、必要に応じて、銅試薬の存在下にメチルグリニャール試薬によってメチル化(マイケル付加)し、3-メチルシクロペンタデカノンとすることもできる(Journal of the Korean Chemical Society, 40, (4), 243 (1996)など参照)。

【0022】以下に、具体例を挙げ、本発明を説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0023】

【実施例1】

(E)-2-シクロペンタデセノン

2-ヒドロキシシクロペンタデカノン(1.30 g, 5.40 mmol)およびトリエチルアミン(1.09 g, 10.8 mmol)のトルエン溶液(5.4 ml)に0~5℃でメシルクロリド(1.24 g, 10.8 mmol)を5分かけて滴下した。反応混合物を1時間攪拌した後、水を加えエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、2-ヒドロキシシクロペンタデカノンメタン

スルホナート(1.18 g, 69%)を得た。
【0024】2-ヒドロキシシクロペンタデカノンメタンスルホナート(159 mg, 0.5 mmol)のo-キシレン(0.5 ml)溶液にメタンスルホン酸ピリジニウム(18 mg, 0.1 mmol)を攪拌しながら加えた。反応混合物を140℃に加熱し、トリブチルアミン(139 mg, 0.75 mmol)のo-キシレン溶液(1.0 ml)を45分かけて滴下した。加熱開始から10時間後、反応溶液に水を加えエーテルで抽出し、有機層を水-飽和食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=40:1)で精製し、目的物(70 mg, 63%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ (400 MHz) 1.31 (n, 16H), 1.55 (n, 2H), 1.68 (n, 2H), 2.27 (n, 2H), 2.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.19 (dt, J = 1.6, 16.0 Hz, 1H), 6.82 (dt, J = 7.6, 15.6 Hz, 1H)
¹³C NMR (CDCl₃) δ (100 MHz) 25.22, 25.29, 25.96, 26.14, 26.43, 26.63, 26.82, 26.90, 31.59, 40.02, 130.67, 148.05, 201.79

【0025】(実施例2)

(E)-2-シクロペンタデセノン

上記の実施例1において、トリブチルアミンのo-キシレン溶液の滴下時間を1時間に変更して行ったところ、加熱開始から1時間30分後、原料の消失が確認でき、上記と同様に処理・精製し、目的物(64 mg, 58%)を得た。

【0026】(実施例3)

(E)-2-シクロペンタデセノン

2-ヒドロキシシクロペンタデカノン(240mg, 1.00 mmol)

1) およびトリエチルアミン(354mg, 3.50 mmol)のアセトニトリル溶液(5.4 ml)に0~5℃でトリメチルアミン塩酸塩(19mg, 0.20 mmol)を加え、10分攪拌した。次いで、メシルクロリド(344mg, 3.00 mmol)を2分かけて滴下した。反応混合物を1時間攪拌した後、水を加えエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、2-ヒドロキシシクロペンタデカノンメタンスルホナート(272mg, 86%)を得た。

【0027】2-ヒドロキシシクロペンタデカノンメタンスルホナート(159 mg, 0.50 mmol)、N,N-ジメチルベンジルアンモニウムメタンスルホン酸塩(23 mg, 0.10 mmol)のo-キシレン(0.3 ml)溶液を140℃に加熱し、N,N-ジメチルベンジルアミン(88 mg, 0.65 mmol)のo-キシレン溶液(0.7 ml)を2時間かけて滴下した。加熱開始から8時間後、反応溶液に水を加えエーテルで抽出し、有機層を水-飽和食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=40:1)で精製し、目的物(71 mg, 64%)を得た。

【0028】(実施例4)

(E)-2-シクロペンタデセノン

2-ヒドロキシシクロペンタデカノン(1.10 g, 4.58 mmol)およびトリエチルアミン(0.93 g, 9.16 mmol)のアセトニトリル溶液(4.5 ml)に0~5℃でトリメチルアンモニウム塩酸塩(44 mg, 0.40 mmol)を加え、10分間攪拌した。次いで、トリルクロリド(1.31 g, 6.87 mmol)を5分間かけて分割して加えた。反応混合物を2時間攪拌した後、水を加え、エーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、2-ヒドロキシシクロペンタデカノン-p-トルエンスルホナート(1.65g, 91%)を得た。

【0029】2-ヒドロキシシクロペンタデカノン-p-トルエンスルホナート(197 mg, 0.5mmol)、および、トリブチルアンモニウムシトル酸塩(28 mg, 0.10 mmol)のo-キシレン(0.3 ml)溶液を140℃に加熱し、トリブチルアミン(120 mg, 0.65 mmol)のo-キシレン溶液(0.7 ml)を1時間かけて滴下した。加熱開始から8時間後、反応溶液に水を加えエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=40:1)で精製し、目的物(57 mg, 51%)を得た。

【0030】(比較例1)

(E)-2-シクロペンタデセノン

トリブチルアンモニウムトシル酸塩を除いたこと以外は実施例 4 と同一の反応を実施した。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝40：1）で精製したところ、目的物（10 ng, 6%）を得た。

【0031】（実施例 5）

（R）-3-メチルシクロペンタデカノン

窒素気流中で、endo-2-ヒドロキシ-endo-3-〔（1-メチル-2-ヒロリル）メチルアミノ〕ボルナン（288 mg, 1.1 mmol）を 9 ml の乾燥トルエンに溶解し、これに 0℃でメチルリチウムのエーテル溶液（1.4 mol/l）0.79 ml を加え、1 時間撹拌した。これを -25℃まで冷却してヨウ化銅（I）（105 ng, 0.55 mmol）を加え、2.5 時間で -6℃まで昇温した。その後、反応液を -78℃まで冷却した後、さらにメチルリチウムのエーテル溶液（1.4 mol/l）0.79 ml を加え、30 分撹拌した。反応液を -78℃から -5℃まで 2 時間かけて昇温し、その後、再び -78℃まで冷却した。これに、乾燥テトラヒドロフラン 0.1 ml を加え、-78℃で 15 分撹拌した。

【0032】（E）-2-シクロペンタデセン（111 mg, 0.5 mmol）を 1 ml の乾燥トルエンに溶解し、-78℃で滴下した。-78℃で 15 時間反応させた後、アンモニア水と飽和塩化アンモニウム水溶液の 1：1 混合溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝45：1）で精製し、（R）-3-メチルシクロペンタデカノン（60 mg, 50%）を得た。この化合物の比旋光度は 25℃で -11.5°（c1.4, *

*01、メタノール）であった。文献値（Helv. Chim. Acta, 60, 1977, 925）の比旋光度 -11.7°（c0.80, メタノール）から、この化合物は光学純度 98% ee の（R）-体と決定された。

【0033】（実施例 6）

3-メチルシクロペンタデカノン

100 ml 容 3 つ口フラスコに、温度計、滴下漏斗をセットし、フラスコに無水塩化銅（I）0.22 g, ヨウ化メチルマグネシウムのエーテル溶液（0.84 mol/l）0.65 ml, 乾燥エーテル 7.5 ml を加え、氷浴で冷やししながら、滴下漏斗の（E）-2-シクロペンタデセン 0.60 g, 乾燥エーテル 2.5 ml 溶液を、約 1 時間かけてゆっくり滴下した。滴下終了後反応液温を 10℃にあげ、さらに 2 時間撹拌を続けた。氷冷しながら、10%塩酸水溶液 10 ml を滴下し、有機相を分相した。水相をジクロロメタンで抽出したものをこの有機相に混ぜ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗った後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮して、黄色い粗生成物 0.61 g を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）で精製し、3-メチルシクロペンタデカノン 0.45 g を（収率 70%）を得た。

【0034】

【発明の効果】本発明は、短い反応工程で、工業的に効率よく（E）-2-シクロアルケンを、また特に（E）-2-シクロペンタデセンから効率的に 3-メチルシクロペンタデカノンまたは光学活性 3-メチルシクロペンタデカノンを製造することができるという格別の効果を奏する。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード（参考）
C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0
C 1 1 B 9/00		C 1 1 B 9/00	M
C 0 7 M 7:00		C 0 7 M 7:00	

F ターム（参考） 4H006 AA02 AC13 AC21 AC81 BA51
BA52
4H039 CA21 CG90
4H059 BA23 BB13 BB46 DA09